



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) RU (11) 2142454 (13) C1

(51) 6 C07D215/44, C07D215/26, A61K31/47

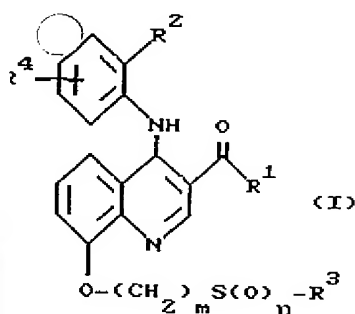
## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Статус: по данным на 29.05.2007 - прекратил действие

- (14) Дата публикации: 1999.12.10  
(21) Регистрационный номер заявки: 96100758/04  
(22) Дата подачи заявки: 1994.06.08  
(24) Дата начала отсчета срока действия патента: 1994.06.08  
(30) Номер конвенционной заявки: 9302005-5  
(32) Дата подачи конвенционной заявки: 1993.06.11  
(33) Страна приоритета: SE  
(31) Номер конвенционной заявки: 9303970-9  
(32) Дата подачи конвенционной заявки: 1993.11.30  
(33) Страна приоритета: SE  
(45) Опубликовано: 1999.12.10  
(56) Аналоги изобретения: EP 259174 A1, 09.03.88. EP 342775 A1, 23.11.83. SU 837322, 07.06.81.  
(71) Имя заявителя: Астра Актиеболаг (SE)  
(72) Имя изобретателя: Карл Ингемар Старке (SE)  
(73) Имя патентообладателя: Астра Актиеболаг (SE)  
(85) Дата соответствия ст.22/39 PCT: 11.01.96  
(86) Номер и дата международной или региональной заявки: SE 94/00552 (08.06.94)  
(87) Номер и дата международной или региональной публикации: WO 94/29274 (22.12.94)  
(98) Адрес для переписки: 129010, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3, ООО "Городисский и Партнеры", Патентному поверенному Лебедевой Н.Г.

### (54) ПРОИЗВОДНЫЕ 4-АМИНО-3-АЦИЛХИНОЛИНА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ НА ИХ ОСНОВЕ, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА И ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ

Производные 4-амино-3-ацилхинолина общей формулы I, где  $R^1$ ,  $R^3$  -  $C_{1-6}$ алкил,  $R^2$  -  $C_{1-6}$ алкил, галоген,  $C_{1-6}$ алкокси,  $R^4$  - H,  $C_{1-6}$ алкил, галоген или OH, m = 2 или 3, n - целое число 0, 1, 2, или их фармацевтически приемлемые соли экзогенно или эндогенно тормозят стимулированную секрецию желудочной кислоты и могут быть использованы в профилактике и лечении желудочно-кишечных воспалительных заболеваний. 8 с. и 4 з.п. ф-лы, 1 табл.



### ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

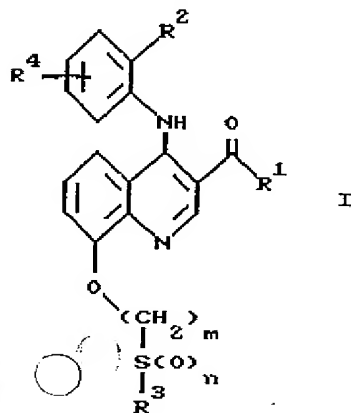
Исходящее изобретение относится к новым соединениям и их терапевтически приемлемым солям, которые экзогенно или эндогенно тормозят усиленную секрецию желудочного сока и таким образом могут использоваться в профилактике и лечении желудочно-кишечных воспалительных заболеваний.

Кроме того, изобретение относится к соединениям изобретения для применения в терапии; к способам получения таких соединений; к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение изобретения, или его терапевтически приемлемую соль, в качестве активного ингредиента; и к использованию активных соединений в приготовлении лекарственных средств для медицинского назначения, указанного выше.

Известны замещенные производные хинолина, тормозящие секрецию желудочного сока (ЕР А1-259, 174 и ЕР-А1-330, 485).

Неожиданно обнаружено, что соединения формулы I, которые представляют собой производные 4-амино-3-ацилхинолина, в которых хинолин замещен в 8-позиции алкилтиозокси-, алкилтиопропокси-, алкилсульфинилэтоксид-, алкилсульфинилпропокси-, алкилсульфонилэтоксид- или алкилсульфонилпропокси группой, эффективны в качестве ингибиторов секреции кислоты желудочного сока, и что они оказывают тормозящее действие на желудочно-кишечную  $H^+$ ,  $K^+$  - АТФ-азу (аденозинтрифосфатазу).

Таким образом, изобретение относится к соединениям общей формулы I:



или их фармацевтически приемлемым солям, в которых  $R^1$  -

- (a)  $C_1$ - $C_6$  алкил,
- (b)  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил, или
- (c)  $C_3$ - $C_6$ ,  $C_1$ - $C_6$  циклоалкилалкил;

$R^2$  -

- (a) H,
- (b)  $C_1$ - $C_6$  алкил,
- (c)  $C_1$ - $C_6$  алкокси, или
- (d) логен;

$R^3$  -  $C_1$ - $C_6$  алкил;

$R^4$  -

- a) H,
- b)  $C_1$ - $C_4$  алкил,
- c) галоген, или
- d) OH;

n - целое число 2 или 3; и

i - целое число 0, 1 или 2.

В описании и прилагаемой формуле изобретения данная химическая формула или название охватывает все стерео- и оптические изомеры и их рацематы, где существуют такие изомеры, а также фармацевтически приемлемые соли и сольваты, например гидраты.

В описании и прилагаемой формуле изобретения используются следующие определения.

Если не обозначено или не указано иначе, термин " $C_1$ - $C_6$  алкил" означает алкиловую группу с прямой или разветвленной цепью с 1-6 атомами углерода, а именно метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, т-бутил, и пентил и гексил с прямой или разветвленной цепью.

Если не указано иначе, термин "циклоалкил" означает циклическую алкиловую группу с размером кольца от  $C_3$  до  $C_6$  с возможным дополнительным замещением низшим алкилом, а именно циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, метилциклогексил и циклогептил.

Если не указано иначе, термин " $C_1$ - $C_6$  алкокси" означает прямую или разветвленную алкокси группу с 1-6 атомами углерода, а именно метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, три-бутокси и пентокси и гексокси с прямой и разветвленной цепью.

Если не указано иначе, термин "галоген" означает фтор, хлор, бром или йод.

В зависимости от условий процесса и исходных материалов конечные продукты формулы I получают или в нейтральной, или солевой форме. И свободное основание, и соли этих конечных продуктов входят в объем изобретения.

Соли кислотного присоединения новых соединений можно известным способом преобразовать в свободное основание, используя основные агенты, такие как щелочи, или ионообменом. Полученное свободное основание может также образовывать соли с органическими или неорганическими кислотами.

В получении солей кислотного присоединения используются предпочтительно такие кислоты, которые образуют подходящие терапевтически приемлемые соли. Примерами таких кислот являются галогеноводородные кислоты, сульфокислоты, фосфорная кислота, азотная кислота, алифатические, алициклические, ароматические или гетероциклические карбоновые или сульфокислоты, такие как муравьиная кислота, уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, малеиновая, гидроксималеиновая кислоты, пировиноградная, п-гидроксibenзойная, эмбоновая, метансульфокислота, этансульфокислота, гидроксietансульфокислота, галогенбензолсульфокислота, толуолсульфокислота или нафталинсульфокислота.

Предпочтительными соединениями формулы I являются те, в которых

$R^1$  -  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ , циклопропил или циклопропилметил;

$R^2$  -  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCH_2CH_3$  или галоген;

$R^3$  -  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$  или  $CH_2CH_2CH_3$ ; и

$R^4$  -  $H$ ,  $CH_3$ , галоген или  $OH$ .

Более предпочтительными соединениями формулы I являются те, в которых

$R^1$  -  $CH_2CH_3$  или  $CH_2CH_2CH_3$ ;

$R^2$  -  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $OCH_3$  или  $Cl$ ;

$R^3$  -  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ , или  $CH_2CH_2CH_3$ ; и

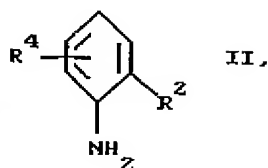
$R^4$  -  $H$ ,  $CH_3$ ,  $F$ ,  $Cl$  или  $OH$ .

Наиболее предпочтительным соединением изобретения является то, в котором  $R^1$  -  $CH_2CH_2CH_3$ ;  $R^2$  и  $R^3$  -  $CH_3$ ;  $R^4$  -  $H$ ;  $n$  - 2; и  $p$  - 1; т.е. соединение 3-бутирил-4-(2-метилфениламино)-8-(2-метилсульфинилэтокси)хинолин.

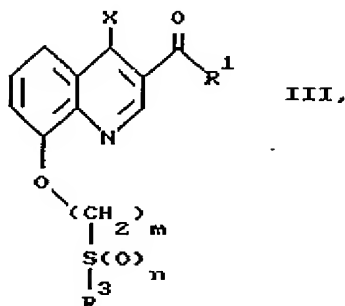
Изобретение относится к применению соединений формулы I в лечении.

Настоящее изобретение также касается способов получения соединений с общей формулой I. Такие соединения получают следующим образом:

A) Соединение общей формулы II



в которой  $R^2$  и  $R^4$ , как определены выше, взаимодействуют с соединением общей формулы III



в которой  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $m$  и  $n$  имеют значения, определенные выше, и  $X$  - удаляющая группа, такая как галоид, тозилокси или метил.

Соединения формулы III являются новыми и являются объектом изобретения.

Эту реакцию проводят в растворителе или без него. Если растворитель используют, то предпочтительно такой, как ацетонитрил, тетрагидрофуран, толуол или диметилформамид.

Если реакцию проводят с растворителем, диапазон температуры реакции составляет от  $20^{\circ}\text{C}$  до около температуры кипения растворителя, более предпочтительно от около  $20^{\circ}\text{C}$  до около  $110^{\circ}\text{C}$ . Время реакции составляет обычно от 1 часа до около 24 часов.

Если реакцию проводят без растворителя, диапазон температуры составляет от  $30^{\circ}\text{C}$  до около  $170^{\circ}\text{C}$ . Время реакции от 15 минут до около 2 часов.

(B) Соединения формулы I, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $m$  имеют значения, определенные выше, под (A) и  $n = 1$  или 2, можно получить окислением соединения формулы I, в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $m$  - как определены выше в (A) и  $n = 0$ .

Окисление проводят с использованием окислительного агента, такого как гипохлорит натрия, азотная кислота, перекись водорода, (возможно в присутствии соединений ванадия), перкислоты, эфирперкислот, озон, двуокись азота, йод, перманганат, N-галосукцинимид, 1-хлорбензотриазол, т-бутилгипохлорит, диазацикло-[2,2,2]-октан-бром-комплекс, метапериодат натрия, двуокись селена, двуокись марганца, хромовая кислота, нитрат церия-аммония, бром, хлор и пероксид сульфурла.

Окисление проводят в растворителе, таком как галогенированные углеводороды, спирты, эфиры или кетоны. Окисление проводят также энзиматически с использованием окислительного фермента или микробиотически с использованием подходящего микроорганизма.

Соединения общей формулы II имеются в продаже, либо их можно получить известными способами.

Соединения общей формулы III можно получить следующими способами и в соответствии с примерами, указанными ниже.

Кроме того, изобретение относится к использованию соединений, как определено выше, для приготовления лекарственного средства для торможения секреции желудочного сока или для лечения желудочно-кишечных воспалительных заболеваний.

В более общем смысле соединения согласно изобретению можно использовать для профилактики и лечения желудочно-кишечных воспалительных заболеваний и заболеваний желудка, связанных с секрецией кислоты, у людей, включая человека, таких как гастрит, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, желудочно-пищеводный рефлюкс и синдром Золлингера-Эллисона.

Кроме того, соединения можно использовать для лечения других желудочно-кишечных расстройств, в которых желательно антисекреторное действие, например, у больных с ulcerогенной аденомой поджелудочной железы и у больных с острым верхним желудочно-кишечным кровотечением.

Их можно также использовать для больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии, а также в пред- и послеоперационных ситуациях, чтобы избежать отсасывания кислоты и образования язвы.

Изобретение относится также к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение согласно изобретению или его терапевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента. Соединения изобретения можно также использовать в препаратах вместе с другими активными ингредиентами, например, для лечения или профилактики соединений, вовлекающих заражение *Helicobacter pylori* слизистой желудка человека. Такими другими активными ингредиентами могут быть антимикробные агенты, в частности:

β-лактамы антибиотики, такие как амоксициллин, ампициллин, цефалотин, цефаклор или цефиксим; или макролиды, такие как эритромицин или кларитромицин;

или тетрациклины, такие как тетрациклин или доксициклин; или

аминогликозиды, такие как гентамицин, канамицин или амикацин; или

хинолоны, такие как норфлоксацин, цiproфлоксацин или эноксацин; или

другие, такие как метронидазол, нитрофурантоин или хлорамфеникол;

или препараты, содержащие соли висмута, такие как субцитрат висмута, субкарбонат висмута, субнитрат висмута или субгаллат висмута.

Для клинического использования соединения изобретения формуруются в фармацевтические препараты для орального, ректального, парентерального или другого способа назначения. Фармацевтический препарат содержит соединение изобретения в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми ингредиентами. Носитель может быть в форме твердого, полутвердого или жидкого разбавителя, или капсулой.

Эти фармацевтические препараты являются еще одним объектом изобретения. Обычно количество активных соединений составляет 0,1-95% от веса препарата, предпочтительно между 0,2-20% в препаратах для парентерального применения и предпочтительно между 1 и 50 вес.% в препаратах орального назначения.

В приготовлении фармацевтических препаратов, содержащих соединение настоящего изобретения в форме единиц дозировки для орального назначения, выбранное соединение можно смешивать с твердыми порошковыми ингредиентами, такими как лактоза, сахароза, сорбит, маннит, крахмал, амилопектин, производные целлюлозы, желатин или другим подходящим ингредиентом, а также с агентами, способствующими распаду, и смазывающими агентами, такими как стеарат магния, стеарат кальция, натрий стерил фумарат и полиэтиленгликолевые воски.

Здесь формуется в гранулы или прессуется в таблетки. Можно подготовить мягкие желатиновые капсулы, в состав которых будут входить растительное масло, жир или другой подходящий носитель для таких капсул и которые будут содержать смесь активного соединения или соединений изобретения.

Твердые желатиновые капсулы могут содержать гранулы активного соединения. Твердые желатиновые капсулы могут также содержать активное соединение в комбинации с твердыми порошковыми ингредиентами, такими как лактоза, сахароза, сорбит, маннит, картофельный крахмал, кукурузный крахмал, амилопектин, производные целлюлозы или желатин.

Единицы дозировки для ректального назначения можно приготовить:

(i) в форме шариков, которые содержат активное вещество, смешанное с нейтральной жировой основой;

(ii) в форме желатиновой ректальной капсулы, которая содержит активное вещество в смеси с растительным маслом, тарафиновым маслом или другим подходящим носителем для желатиновых ректальных капсул;

(iii) в форме готовой микроклизмы; или

(iv) в форме сухого препарата микроклизмы, который восстанавливается в подходящем растворителе непосредственно перед назначением.

Жидкие препараты для орального назначения можно приготовить в виде сиропов или суспензий, например растворов или суспензий, содержащий от 0,2% до 20% по весу активного ингредиента и остальную часть, состоящую из сахара

или сахарных спиртов и смеси этанола, воды, глицерола, пропиленгликоля и полиэтиленгликоля.

При желании такие жидкие препараты могут содержать окрашивающие агенты, ароматизирующие агенты, сахарин и карбоксиметилцеллюлозу или другой сгуститель. Жидкие препараты для орального назначения можно также получить в виде сухого порошка, который восстанавливается подходящим растворителем непосредственно перед применением.

Растворы для парентерального назначения можно приготовить в качестве раствора соединения согласно изобретению в фармацевтически приемлемом растворителе, предпочтительно в концентрации от 0,1% до 10% по весу. Эти растворы могут также содержать стабилизирующие ингредиенты и/или буферы и дозируются в дозы в пузырьки или ампулы. Растворы для парентерального назначения можно приготовить в качестве сухого препарата с последующим восстановлением подходящим растворителем сразу перед использованием.

Обычная дневная доза активного вещества имеет большой диапазон и зависит от разных факторов, таких как, например, индивидуальные потребности каждого больного, способ назначения и заболевание. В общем, оральные и парентеральные дозировки составляют диапазон от 5 до 1000 мг в день активного вещества.

#### Примеры

##### 1. Получение соединений изобретения

###### Пример 1

###### Получение 3-бутирил-4-(2-метилфениламино)-8-(2-метилтиоэтоксид)-хинолина

Смесь 3-бутирил-4-хлор-8-(2-метилтиоэтоксид)хинолина (0,67 г, 2,1 мМ) и о-толуидина (0,24 г, 2,3 мМ) в ацетонитриле нагревают до 55°C и перемешивают 3,5 часа. Растворитель выпаривают и остаток разделяют между метиленхлоридом и насыщенным раствором бикарбоната натрия.

Органический слой высушивают над сульфатом натрия и выпаривают. Остаток растирают с диизопропилэфиром. Осажденный продукт отфильтровывают и промывают диизопропиловым эфиром с получением 0,55 г (66%) искомого соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР, 500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,05 (т, 3H), 1,84 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 3,10 (м, 4H), 4,34 (т, 2H), 6,89 (д, 1H), 6,95-7,15 (м, 5H), 7,27 (д, 1H), 9,26 (с, 1H), 11,84 (с, 1H).

###### Пример 2

###### Получение 3-бутирил-4-(2-метилфениламино)-8-(2-метилсульфинилэтоксид) хинолина

3-Бутирил-4-(2-метилфениламино)-8-(2-метилтиоэтоксид)хинолин (0,15 г, 0,38 мМ) растворяют в метиленхлориде (3 мл) и охлаждают до -20°C. По каплям добавляют раствор 71% м-CPBA (0,089 г, 0,36 мМ) в 1 мл метиленхлориде. Температуру поднимают до комнатной, после чего раствор перемешивают 15 минут при комнатной температуре.

Реакционную смесь промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой высушивают над сульфатом натрия и выпаривают. Хроматография с метиленхлоридом:метанолом 10:1 в качестве элюанта дает 0,064 г (41%) нужного продукта.

<sup>1</sup>H-ЯМР, 300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,04 (т, 3H), 1,82 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 3,08 (т, 2H), 3,21 (м, 1H), 3,44 (м, 1H), 4,62 (м, 2H), 6,89 (д, 1H), 6,94-7,16 (м, 5H), 7,28 (д, 1H), 9,20 (с, 1H), 11,82 (с, 1H).

###### Пример 3

###### Получение 3-бутирил-4-(2-метилфениламино)-8-(2-метилсульфонилэтоксид) хинолина

3-Бутирил-4-(2-метилфениламино)-8-(2-метилтиоэтоксид)хинолин (0,037 г, 0,092 мМ) растворяют в метиленхлориде (1,5 мл) и охлаждают до -20°C. По каплям добавляют раствор 71% м-CPBA (0,047 г, 0,19 мМ) в 0,5 мл метиленхлорида. Температура поднимается до комнатной, после чего раствор перемешивают 30 минут при комнатной температуре и органический слой промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия.

Органический слой высушивают над сульфатом натрия и выпаривают. Растирают с диизопропиловым эфиром и кристаллизуют. После хроматографии осадка с метиленхлоридом:этилацетатом в качестве элюанта 1:1, а в конце с чистым этилацетатом выделяют 0,022 г (56%) искомого соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР, 500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,07 (т, 3H), 1,84 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 3,10 (т, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,62 (т, 2H), 4,61 (т, 2H), 6,89 (д,

1H), 6,94-7,17 (м, 5H), 7,28 (м, 1H), 9,15 (с, 1H), 11,86 (с, 1H).

#### Пример 4

##### Получение 3-бутирил-4-(2-изопропилфениламино)-8-(2-метилтиоэтоксид)хинолина

Смесь 3-бутирил-4-хлор-8-(2-метилтиоэтоксид)хинолина (400 мг, 1,23 мМ) и 2-изопропиланилина (1,0 г, 7,4 мМ) нагревают до 150°C в течение 30 минут. Смесь разбавляют  $\text{CHCl}_3$  и экстрагируют 2N HCl. Органическую фазу промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия.

Органический слой высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривают. Остаток хроматографируют ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 95:5) с выходом 340 мг (80,5%) нужного продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$  1,0 (т, 3H), 1,1 (д, 3H), 1,2 (д, 3H), 1,75 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 3,1 (м, 3H), 3,2 (т, 2H), 4,3 (т, 2H), 6,8 (д, 1H), 7,0-7,2 (м, 4H), 7,4 (м, 2H), 9,4 (д, 1H).

#### Пример 5

##### Получение 3-бутирил-4-(2-изопропилфениламино)-8-(2-метилсульфинилэтоксид)хинолина

3-Бутирил-4-(2-изопропилфениламино)-8-(2-метилтиоэтоксид)хинолин (0,22 г, 0,52 мМ) растворяют в метиленхлориде (15 мл) и добавляют к смеси 0,093 г  $\text{NaHCO}_3$  в 15 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . По каплям добавляют раствор 71% м-CPBA (0,12 г, 0,50 мМ) в 7 мл метиленхлорида при 4°C. При этой температуре раствор перемешивают 1 час.

Реакционную смесь промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривают. Хроматография с метиленхлоридом: метанолом 10:1 в качестве элюанта дает 0,130 г (57%) нужного продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$  1,0 (т, 3H), 1,3 (м, 6H), 1,8 (м, 2H), 2,78 (с, 3H), 3,08 (т, 2H), 3,2 (м, 6H), 3,35 (м, 1H), 3,45 (м, 1H), 4,6 (м, 2H), 6,82 (д, 1H), 6,86 (т, 1H), 7,05 (м, 3H), 7,2 (т, 1H), 7,38 (д, 1H), 9,18 (с, 1H), 11,8 (с, 1H).

#### Пример 6

##### Получение 3-бутирил-4-(2-изопропилфениламино)-8-(2-метилсульфонилэтоксид)хинолина

Смесь 3-бутирил-4-(2-изопропилфениламино)-8-(2-метилтиоэтоксид)хинолина (0,22 г, 0,52 мМ) в 15 мл метиленхлорида и  $\text{NaHCO}_3$  (0,186 г, 2,2 мМ) в 15 мл  $\text{H}_2\text{O}$  охлаждают до 4°C. По каплям добавляют раствор 70% м-CPBA (0,24 г, 1,0 мМ) в 7 мл метиленхлорида. После перемешивания 1 час при 4°C органический слой высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривают.

Хроматография ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 90:10) дает 16 мг (6,8% нужного продукта.)

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$  1,05 (т, 3H), 1,2 (м, 6H), 1,8 (м, 2H), 3,1 (т, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,45 (м, 1H), 3,65 (м, 2H), 4,6 (м, 3H), 6,85 (д, 2H), 6,9-7,1 (м, 4H), 7,4 (д, 1H), 9,1 (с, 1H), 11,84 (с, 1H).

#### Пример 7

##### Получение 3-пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(2-метилтиоэтоксид)хинолина

Смесь 3-пропаноил-4-хлор-8-(2-метилтиоэтоксид)хинолина (0,60 г, 1,9 мМ) и о-толуидина (0,25 г, 2,3 мМ) в ацетонитриле нагревают до 55°C и перемешивают 3,5 часа. Растворитель выпаривают и остаток разделяют между метиленхлоридом и 10% раствором карбоната натрия.

Органический слой высушивают над сульфатом натрия и выпаривают. Хроматография ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :EOAc 60:40) дает 0,45 г (61%) искомого соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$  1,26 (т, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 3,06 (т, 2H), 3,10 (кв, 2H), 4,33 (т, 2H), 6,87 (д, 1H), 6,96-7,12 (м, 5H), 7,25 (д, 1H), 9,26 (с, 1H), 11,78 (с, 1H).

#### Пример 8

##### Получение 3-пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(2-метилсульфинилэтоксид)хинолина

3-Пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(2-метилтиоэтокс)хиолин (0,10 г, 0,26 мМ) растворяют в метиленхлориде (5 мл). Добавляют  $\text{NaHCO}_3$  (45 мг) в  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл). Смесь охлаждают до 4°C. По каплям добавляют раствор 71% м-СРВА (0,062 г, 0,25 мМ) в метиленхлориде (5 мл).

После перемешивания 1 час при 2-4°C органический слой высушивают над сульфатом натрия и выпаривают. Хроматография ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :EtOH 90:10) дает 50 мг (48%) нужного продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,26 (т, 3H), 2,33 (с, 2H), 2,78 (с, 3H), 3,10-3,50 (м, 4H), 4,61 (м, 2H), 6,85 (д, 1H), 6,92-7,11 (м, 5H), 7,28 (д, 1H), 9,18 (с, 1H), 11,81 (с, 1H).

#### Пример 9

##### Получение 3-пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(2- метилсульфонилэтокс)хиолина

3-Пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(2-метилтиоэтокс)хиолин (0,12 г, 0,32 мМ) растворяют в метиленхлориде (5 мл). Добавляют  $\text{NaHCO}_3$  (110 мг) в  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл). Смесь охлаждают до 4°C. По каплям добавляют раствор 71% м-СРВА (0,17 г, 0,69 мМ) в метиленхлориде (5 мл).

После перемешивания 1 час при 2-4°C органический слой промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой высушивают над сульфатом натрия и выпаривают. Хроматография ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :EtOAc 50:50) дает 0,6 (15%) искомого соединения.


$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,26 (т, 3H), 2,34 (д, 3H), 3,15 (кв, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,61 (т, 2H), 4,58 (т, 1H), 6,86 (д, 1H), 6,95-7,11 (м, 5H), 7,26 (д, 1H), 9,13 (с, 1H), 11,81 (с, 1H).

#### Пример 10

##### Получение 3-пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(2- метилтиоэтокс)хиолина

Смесь 3-пропаноил-4-хлор-8-(2-метилтиоэтокс)хиолина (0,093 г, 0,34 мМ) и 2-этиламина (0,048 г, 0,39 мМ) в ацетонитриле (1 мл) нагревают до 65°C и перемешивают 4,0 часа. Растворитель выпаривают и остаток разделяют между метиленхлоридом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой высушивают над сульфатом натрия и выпаривают. Остаток хроматографируют ( $\text{SiO}_2$ ; этилацетат) с выходом 40 мг (30%) нужного продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,22-1,30 (м, 6H), 2,22 (с, 3H), 2,76 (кв, 2H), 3,06 (т, 2H), 3,15 (кв, 2H), 4,34 (т, 2H), 6,82 (д, 1H), 6,91-7,06 (м, 2H), 7,14 (м, 1H), 7,28 (м, 1H), 9,21 (с, 1H), 11,83 (с, 1H).

 1 и 12

Получение 3-пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(2- метилсульфинилэтокс)хиолина (пример 11) и 3-пропаноил-4-(2-этилфениламино)-8-(2-метилсульфонилэтокс)хиолина (пример 12)

3-Пропаноил-4-(2-этилфениламино)-8-(2-метилтиоэтокс)хиолин (0,022 г, 0,056 мМ) растворяют в метиленхлориде (0,7 мл). Добавляют  $\text{NaHCO}_3$  (12 мг) в  $\text{H}_2\text{O}$  (0,7 мл). Смесь охлаждают до 4°C. По каплям добавляют раствор 71% м-СРВА (0,017 г, 0,07 мМ) в метиленхлориде (0,5 мл).

После перемешивания в течение 1 часа при 2-4°C органический слой промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой высушивают над сульфатом натрия и выпаривают. Хроматография ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2$ :MeOH 90:10) дает 8 мг (35%) соединения по примеру 11 и 10 мг (42%) соединения по примеру 12.

#### Пример 11:

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,25 (м, 6H), 2,73-2,81 (м, 5H), 3,15 (кв, 2H), 3,22 (м, 1H), 3,41-3,49 (м, 1H), 4,62 (м, 2H), 6,84 (д, 1H), 6,93-7,19 (м, 5H), 7,31 (д, 1H), 9,19 (с, 1H), 11,88 (с, 1H).

#### Пример 12:

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,29 (м, 6H), 2,77 (кв, 2H), 3,16 (кв, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,61 (т, 2H), 4,60 (т, 2H), 6,85 (д, 1H), 6,94-7,20 (м, 5H), 7,31 (д, 1H), 9,14 (с, 1H), 11,90 (с, 1H).



## Пример 13

Получение 3-бутирил-4-(4-фтор-2-метилфениламино)-8-(2- метилтиоэтокс)хинолина

Смесь 3-бутирил-4-хлор-8-(2-метилтиоэтокс)хинолина (2,75 г, 8,2 мМ) и 3-фтор-2-метиланилина (1,34 г, 10,7 мМ) в ацетонитриле (20 мл) подвергают кипячению с обратным холодильником 8 часов. Раствор охлаждают и отфильтровывают 1,52 г кристаллизованного продукта. Фильтрат выпаривают и хроматографируют ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 95:5) с выходом 0,4 г нужного продукта. Общий выход: 1,92 г (57%).

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ : 1,05 (т, 3H), 1,85 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 3,05 (м, 4H), 4,35 (т, 2H), 6,75-6,90 (м, 2H), 7,00 (м, 4H), 9,20 (с, 1H), 11,80 (с, 1H).

## Примеры 14 и 15

Получение 3-бутирил-4-(4-фтор-2-метилфениламино)-8-(2- метилсульфинилэтокс)хинолина (пример 14) и 3-бутирил-4-(4-фтор-2- метилфениламино)-8-(2-метилсульфонилэтокс)хинолина (пример 15)

3-Бутирил-4-(3-фтор-2-метилфениламино)-8-(2-метилтиоэтокс)хинолин (1,6 г, 3,88 мМ) растворяют в метиленхлориде (35 мл). Добавляют раствор  $\text{NaHCO}_3$  0,3 М (36 мл). Смесь охлаждают до 4°C. По каплям добавляют раствор 70% м-CPBA (2,22 г, 5,04 мМ) в метиленхлориде (16 мл).

После перемешивания в течение 1 часа при 2-4°C органический слой промывают 0,3 М раствора  $\text{NaHCO}_3$ .

Органический слой высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривают. Хроматография ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 95:5) дает 1,55 г (93%) соединения по примеру 14 и 0,31 г (18%) соединения по примеру 15.

## Пример 14:

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ : 0,95 (т, 3H), 1,75 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,70 (с, 3H) 3,00 (т, 2H), 3,10 (м, 1H), 3,30-3,40 (м, 1H), 4,50 (м, 2H), 6,70 (м, 1H), 6,75 (м, 1H), 6,85-6,95 (м, 3H), 7,00 (м, 1H), 9,10 (с, 1H), 11,85 (с, 1H).

## Пример 15:

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ : 1,05 (т, 3H), 1,80 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 3,10 (т, 2H), 3,40 (с, 3H), 3,60 (т, 2H), 4,60 (т, 2H), 6,75-6,80 (м, 1H), 6,85-6,90 (м, 1H), 6,95-7,05 (м, 4H), 9,15 (с, 1H), 11,85 (с, 1H).

## Пример 16

Получение 3-пропаноил-4-(2-изопропилфениламино)-8-(2- метилтиоэтокс)хинолина

Смесь 3-пропаноил-4-хлор-8-(2-метилтиоэтокс)хинолина (305 мг, 1 мМ) и 2-изопропиланилина (1 мл) в 25 мл ацетонитрила подвергают кипячению с обратным холодильником всю ночь. Растворитель выпаривают и остаток разделяют между метиленхлоридом и насыщенным раствором бикарбоната натрия.

Органический слой высушивают над сульфатом натрия и выпаривают. Остаток хроматографируют на препаративной тонкослойной хроматографии (метиленхлорид: этилацетат 1:1) с выходом 30 мг (8%) нужного продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ : 1,3 (м, 9H), 2,25 (с, 3H), 3,05 (т, 2H), 3,15 (кв, 2H), 3,4 (м, 1H), 4,3 (т, 2H), 6,80 (д, 1H), 7,0 (м, 1H), 7,2 (т, 1H), 7,4 (д, 1H), 9,2 (с, 1H).

## Пример 17

Получение 3-бутирил-4-(2-этилфениламино)-8-(2-метилтиоэтокс)хинолина

Смесь 3-бутирил-4-хлор-8-(2-метилэтокс)хинолина (3,69 г, 9,84 мМ) и 2-этиланилина (1,55 г, 12,8 мМ) в ацетонитриле (20 мл) подвергают кипячению с обратным холодильником 6 часов. Раствор выпаривают. Хроматография ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 97:3) дает 2,79 г (69%) нужного продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ : 1,00 (т, 3H), 1,25 (т, 3H), 1,80 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,80 (м, 2H), 3,10 (м, 4H), 4,35 (т, 2H), 6,85 м, 1H), 6,90-7,10 (м, 4H), 7,15 (т, 1H), 7,30 (м, 1H), 9,20 (с, 1H).

## Примеры 18 и 19

Получение 3-бутирил-4-(2-этилфениламино)-8-(2-метилсульфинилэтокси) хинолина (пример 18) и 3-бутирил-4-(2-этилфениламино)-8-(2-метилсульфонилэтокси)хинолина (пример 19)

3-Бутирил-4-(2-этилфениламино)-8-(2-метилтиоэтокси)хинолин (1,98 г, 4,85 мМ) растворяют в метиленхлориде (40 мл). Добавляют 0,3 М раствора  $\text{NaHCO}_3$  (45 мл). Смесь охлаждают до 4°C. По каплям добавляют раствор 70% м-СРВА (1,54 г, 6,31 мМ) в метиленхлориде (20 мл).

После перемешивания в течение 1 часа при 2-4°C органический слой промывают 0,3 М  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривают. Хроматография ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CHCl}_3$ :MeOH 97:3) дает 0,62 г (30%) вещества примера 18 и 0,39 г (18%) вещества примера 19.

Пример 18:

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ : 1,05 (т, 3H), 1,30 (т, 3H), 1,85 (м, 2H), 2,75 (м, 2H), 2,85 (с, 3H), 3,05 (т, 2H), 3,20-3,30 (м, 1H), 3,40-3,50 (м, 1H), 4,65 (м, 2H), 6,85 (м, 1H), 6,90-7,00 (м, 1H), 7,05-7,10 (м, 3H), 7,15 (т, 1H), 7,30 (м, 1H), 9,20 (с, 1H), 11,95 (с, 1H).

Пример 19:

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ : 1,05 (т, 3H), 1,30 (т, 3H), 1,85 (м, 2H), 2,75 (м, 2H), 3,10 (т, 2H), 3,40 (с, 3H), 3,65 (м, 2H), 4,60 (м, 2H), 6,85 (д, 1H), 6,95-7,10 (м, 4H), 7,20 (т, 1H), 7,30 (м, 1H), 9,10 (с, 1H).

Пример 20

Получение 3-пропаноил-4-(2-этилфениламино)-8-(2-пропилтиоэтокси) хинолина

3-Пропаноил-4-хлор-8-(2-пропилтиоэтокси)хинолин (2,5 г, 7,40 мМ) и о-толуидин (0,95 г, 8,86 мМ) подвергают кипячению с обратным холодильником в ацетонитриле (10 мл) 2 часа. Растворитель выпаривают и остаток разделяют между метиленхлоридом и 10% раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

Органический слой высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривают. Сырой продукт очищают колонной хроматографией (метиленхлорид:этилацетат 80:20). Получают 1,8 г (60%) искомого соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ : 1,00 (т, 3H), 1,28 (т, 3H), 1,66 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,62 (т, 2H), 3,09 (т, 2H), 3,14 (кв, 2H), 4,32 (т, 2H), 6,80-7,25 (м, 7H), 9,22 (с, 1H), 11,76 (с, 1H).

Пример 21

Получение 3-пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(2-пропилсульфинилэтокси)хинолина

3-Пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(2-пропилтиоэтокси)хинолин (0,5 г, 1,22 мМ) растворяют в 10 мл метиленхлорида.

Добавляют раствор бикарбоната натрия (250 мг, 3,0 мМ) в 10 мл воды. Смесь охлаждают до 2-4°C. По каплям в течение 10 минут добавляют раствор 70% м-СРВА (295 мг, 1,20 мМ) в 10 мл метиленхлорида.

Температура поднимается до комнатной, и смесь перемешивают при этой температуре 30 минут. Органический слой высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривают. Остаток очищают колонной хроматографией (метиленхлорид:этанол 90:10) с получением 380 мг (73%) названного соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ : 1,11 (т, 3H), 1,28 (т, 3H), 1,87 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,89 (м, 2H), 3,10-3,20 (м, 3H), 3,40 (м, 1H), 1,63 (кв, 2H), 6,90-7,40 (м, 7H), 9,19 (с, 1H), 11,85 (с, 1H).

Пример 22

Получение 3-пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(2-пропилсульфонилэтокси)хинолина

3-Пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(2-пропилтиоэтокси)хинолин (500 мг, 1,22 мМ) растворяют в 10 мл метиленхлорида. Добавляют раствор бикарбоната натрия (500 мг, 5,95 мМ) в 10 мл воды. Смесь охлаждают до 2-4°C. По каплям добавляют раствор 70% м-СРВА (600 мг, 2,43 мМ) в 10 мл метиленхлорида.

Температуру дают подняться до комнатной, и при этой температуре перемешивание продолжается 30 минут. Слой

метиленхлорида отделяют и промывают водой. Затем органический слой высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривают. Сырой продукт очищают колонной хроматографией (метиленхлорид:этилацетат 50:50). Получают 340 мг (63%) названного соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ : 1,13 (т, 3H), 1,27 (т, 3H), 1,96 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 3,16 (кв, 2H), 3,47 (т, 2H), 3,58 (т, 2H), 4,58 (т, 2H), 6,85-7,25 (м, 7H), 9,12 (с, 1H), 11,81 (с, 1H).

#### Пример 23

Получение 3-пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(3-пропилтиопропокси)хинолина

3-Пропаноил-4-хлор-8-(3-пропилтиопропокси)хинолин (2,0 г, 5,7 мМ) и о-толуидин (0,7 г, 6,5 мМ) подвергают кипячению с обратным холодильником в ацетонитриле (10 мл) 2 часа. Растворитель выпаривают и остаток разделяют между метиленхлоридом и 10% раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

Органический слой высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривают. Остаток очищают колонной хроматографией (метиленхлорид: этилацетат 70:30). Получают 1,3 г (54%) названного соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ : 0,94 (т, 3H), 1,26 (т, 3H), 1,57 (м, 2H), 2,25 (м, 2H), 1,34 (с, 3H), 2,49 (т, 2H), 2,75 (т, 2H), 3,15 (кв, 2H), 4,27 (т, 2H), 6,83-7,23 (м, 7H), 9,22 (с, 1H), 11,73 (с, 1H).

#### Пример 24

Получение 3-пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(3-пропилсульфинил-пропокси)хинолина

3-Пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(3-пропилтиопропокси)хинолин (200 мг, 0,47 мМ) растворяют в 5 мл метиленхлорида. Добавляют раствор бикарбоната натрия (80 мг, 0,95 мМ) в 5 мл воды. Смесь охлаждают до 2-4°C. По каплям в течение 10 минут добавляют раствор 70% м-CPBA (115 мг, 0,47 мМ) в 5 мл метиленхлорида.

Температуру дают подняться и смесь перемешивают при комнатной температуре 30 минут. Слой метиленхлорида отделяют и промывают водой. Затем органический слой высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривают. Сырой продукт очищают колонной хроматографией (метиленхлорид:этанол 95:5). Получают 160 мг (77%) искомого соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ : 1,06 (т, 3H), 1,27 (т, 3H), 1,79 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,49 (м, 2H); 2,60-2,80 (м, 3H), 2,93 (м, 1H), 3,17 (кв, 2H), 4,34 (м, 2H), 6,85-7,30 (м, 7H), 9,26 (с, 1H), 12,01 (с, 1H).

#### Пример 25

Получение 3-пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(3-пропилсульфонилпропокси)хинолина

3-Пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(3-пропилтиопропокси)хинолин (200 мг, 0,47 мМ) растворяют в 5 мл метиленхлорида. Добавляют раствор бикарбоната натрия (160 мг, 1,90 мМ) в 5 мл воды. Смесь охлаждают до 2-4°C. По каплям в течение 5 минут добавляют раствор 70% м-CPBA (230 мг, 0,94 мМ) в 5 мл метиленхлорида.

Температуру дают подняться и смесь перемешивают при комнатной температуре 30 минут. Слой метиленхлорида отделяют и промывают водой. Затем органический слой высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривают. Сырой продукт очищают колонной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ ; метиленхлорид:этилацетат 50:50). Получают 110 мг (51%) названного соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ : 1,06 (т, 3H), 1,28 (т, 3H), 1,88 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,50 (м, 2H), 2,97 (т, 2H), 3,16 (кв, 2H), 3,32 (т, 2H), 4,35 (т, 2H), 6,85-7,30 (м, 7H), 9,19 (с, 1H), 11,78 (с, 1H).

#### Пример 26

Получение 3-бутирил-4-(4-гидрокси-2-метилфениламино)-8-(2-метилтиозтокси)хинолина

Смесь 3-бутирил-4-хлор-8-(2-метилтиозтокси)хинолина (2,48 г, 6,63 мМ) и 4-гидрокси-2-метиланилина (1,06 г, 8,62 мМ) в ацетонитриле (20 мл) подвергают кипячению с обратным холодильником 8 часов. Реакционную смесь выпаривают и остаток хроматографируют ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 95:5) с выходом 1,22 г (45%) нужного продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ : 1,05 (т, 3H), 1,80 (м, 2H), 2,20 (с, 6H), 3,00-3,10 (м, 4H), 4,30 (м, 2H), 6,55 (м, 1H), 6,75-6,85 (м,

2H), 6,95 (м, 2H), 7,00-7,10 (м, 1H), 9,15 (с, 1H).

#### Примеры 27 и 28

Получение 3-бутирил-4-(4-гидрокси-2-метилфениламино)-8-(2-метилсульфинилэтокс)хинолина (пример 27) и 3-бутирил-4-(4-гидрокси-2-метилфениламино)-8-(2-метилсульфонилэтокс)хинолина (пример 28)

3-Бутирил-4-(4-гидрокси-2-метилфениламино)-8-(2-метилтиозэтокс)хинолин (1,06 г, 2,59 мМ) растворяют в метиленхлориде (25 мл). Добавляют раствор 0,3 М  $\text{NaHCO}_3$  (24 мл). Смесь охлаждают до 4°C. По каплям добавляют раствор 70% м-СРВА (0,82 г, 3,37 мМ) в метиленхлориде (15 мл).

После перемешивания 1,5 часа при 2-4°C органический слой промывают раствором 0,3  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривают. Хроматография на силикагеле с  $\text{EtOAc}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:1 в качестве элюанта дает 0,4 г (35%) соединения примера 27 и с последующим  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  9:1 дает 0,52 г (47%) соединения примера 28.

#### Пример 27:

( $^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,05 (т, 3H), 1,80 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 3,05 (м, 2H), 3,10-3,20 (м, 1H), 3,40-3,50 (м, 1H), 4,55 (м, 2H), 6,55-6,60 (м, 1H), 6,75-6,80 (м, 2H), 6,90-6,95 (м, 1H), 7,00-7,10 (м, 2H), 9,15 (с, 1H).

#### Пример 28:

( $^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,05 (т, 3H), 1,80 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 3,05 (т, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,60 (м, 2H), 4,55 (м, 2H), 6,55-6,60 (м, 1H), 6,75 (м, 1H), 6,80-6,85 (м, 1H), 6,95-7,05 (м, 2H), 7,10 (м, 1H), 9,10 (с, 1H).

#### Пример 29

Получение 3-бутирил-4-(2-хлорфениламино)-8-(2-метилтиозэтокс)хинолина

Смесь 3-бутирил-4-хлор-8-(2-метилтиозэтокс)хинолина (0,8 г, 2,5 мМ) и 2-хлоранилина (0,47 г, 3,7 мМ) в толуоле (12 мл) нагревают до 90°C и перемешивают 3,0 часа. После охлаждения до комнатной температуры добавляют метиленхлорид и воду. Смесь нейтрализуют насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой высушивают над сульфатом натрия и выпаривают. Растирание с изопропиловым эфиром дает 0,84 г (81%) нужного продукта.

( $^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,05 (т, 3H), 1,80-1,90 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 3,10-3,15 (м, 4H), 4,35-4,40 (м, 2H), 6,80-6,90 (м, 1H), 7,05-7,15 (м, 5H), 7,45-7,50 (м, 1H), 9,30 (с, 1H), 11,55 (с, 1H).

#### Пример 30

Получение 3-бутирил-4-(2-хлорфениламино)-8-(2-метилсульфинилэтокс)хинолина

3-Бутирил-4-(2-хлорфениламино)-8-(2-метилтиозэтокс)хинолин (0,34 г, 0,82 мМ) растворяют в метиленхлориде (4 мл). Добавляют воду (2 мл) и гипохлорит натрия (5% в воде) (1,37 мл) и смесь перемешивают 2 часа. Добавляют еще порцию гипохлорита натрия (0,5 мл) и перемешивание продолжают 2 часа.

Органический слой высушивают над сульфатом натрия и выпаривают. Остаток кристаллизуют из смеси этилацетата и изопропилового эфира и получают 0,25 г (71%) искомого соединения.

( $^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,05 (т, 3H), 1,75-1,90 (м, 2H), 2,85 (с, 3H), 3,10 (т, 2H), 3,20-3,30 (м, 1H), 3,45-3,55 (м, 1H), 4,60-4,70 (м, 2H), 6,80-6,90 (м, 1H), 7,00-7,20 (м, 5H), 7,40-7,50 (м, 1H), 9,30 (с, 1H), 11,60 (с, 1H).

#### Пример 31

Получение 3-бутирил-4-(2-хлорфениламино)-8-(2-метилсульфонилэтокс)хинолина

Смесь 3-бутирил-4-(2-хлорфениламино)-8-(2-метилтиозэтокс)хинолина (0,4 г, 0,96 мМ) в метиленхлориде (5 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (5 мл) охлаждают до 4°C. По каплям добавляют раствор 70% м-СРВА (0,48 г, 1,97 мМ) в метиленхлориде (5 мл).

После перемешивания в течение 1 часа органический слой промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия и затем высушивают над сульфатом натрия, и выпаривают. Растирание с изопропиловым эфиром дает 0,28 г (65%) нужного продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,05 (т, 3H), 1,75-1,90 (м, 2H), 3,10 (т, 2H), 3,40 (с, 3H), 3,60-3,70 (м, 2H), 4,60-4,70 (м, 2H), 6,85-6,90 (м, 1H), 7,00-7,20 (м, 5H), 7,45-7,50 (м, 1H), 9,20 (с, 1H), 11,65 (с, 1H).

#### Пример 32

##### Получение 3-бутирил-4-(2-метоксифениламино)-8-(2-метилтиоэтоксид)хинолина

Смесь 3-бутирил-4-хлор-8-(2-метилтиоэтоксид)хинолина (0,8 г, 2,5 мМ) и 2-метоксианилина (0,45 г, 3,7 мМ) в толуоле (12 мл) нагревают до 90°C и перемешивают 3,0 часа. После охлаждения до комнатной температуры добавляют метиленхлорид и воду. Смесь нейтрализуют насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой высушивают над сульфатом натрия и выпаривают. Растирание с изопропиловым эфиром дает 0,80 г (77%) нужного продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,05 (т, 3H), 1,75-1,90 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 3,05-3,15 (м, 4H), 3,85 (с, 3H), 4,35-4,40 (м, 2H), 6,75-6,85 (м, 1H), 6,90-7,15 (м, 5H), 7,25-7,30 (м, 1H), 9,25 (с, 1H), 11,55 (с, 1H).

#### Пример 33

##### Получение 3-бутирил-4-(2-метоксифениламино)-8-(2-метилсульфинилэтоксид)хинолина

3-Бутирил-4-(2-метоксифениламино)-8-(2-метилтиоэтоксид)хинолин (0,35 г, 0,85 мМ) растворяют в метиленхлориде (4 мл). Добавляют воду (2 мл) и гипохлорит натрия (5% в воде) (1,42 мл) и смесь перемешивают 2 часа.

Добавляют еще порцию гипохлорита натрия (0,5 мл) и перемешивание продолжают 2 часа. Органический слой высушивают над сульфатом натрия и выпаривают. Остаток кристаллизуют из смеси этилацетата и изопропилового эфира и получают 0,32 г (88%) указанного в названии соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,05 (т, 3H), 1,75-1,90 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 3,05-3,10 (м, 2H), 3,20-3,30 (м, 1H), 3,45-3,55 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 4,60-4,70 (м, 2H), 6,80-6,85 (м, 1H), 6,90-7,20 (м, 5H), 7,30-7,35 (м, 1H), 9,20 (с, 1H), 11,60 (с, 1H).

#### Пример 34

##### Получение 3-бутирил-4-(2-метоксифениламино)-8-(2-метилсульфонилэтоксид)хинолина

Смесь 3-бутирил-4-(2-метоксифениламино)-8-(2-метилтиоэтоксид)хинолина (0,35 г, 0,85 мМ) в метиленхлориде (5 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (5 мл) охлаждают до 4°C. По каплям добавляют раствор 70% м-CPBA (0,43 г, 1,74 мМ) в метиленхлориде (5 мл).

После перемешивания в течение 1 часа при 4°C органический слой промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия и затем высушивают над сульфатом натрия, и выпаривают. Растирание с изопропиловым эфиром дает 0,28 г (65%) нужного продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,05 (т, 3H), 1,75-1,90 (м, 2H), 3,05-3,10 (м, 2H), 3,40 (с, 3H), 3,60-3,70 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 4,60-4,65 (м, 2H), 6,80-6,85 (м, 1H), 6,90-7,20 (м, 5H), 7,30-7,35 (м, 1H), 9,15 (с, 1H), 11,60 (с, 1H).

#### Пример 35

##### Получение 3-бутирил-4-(2-диметилфениламино)-8-(2-метилтиоэтоксид)хинолина

Смесь 3-бутирил-4-хлор-8-(2-метилтиоэтоксид)хинолина (0,8 г, 2,5 мМ) и 2,4-диметиланилина (0,45 г, 3,7 мМ) в толуоле (12 мл) нагревают до 90°C и перемешивают 3,0 часа. После охлаждения до комнатной температуры добавляют метиленхлорид и воду. Смесь нейтрализуют насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой высушивают над сульфатом натрия и выпаривают. Растирание с изопропиловым эфиром дает 0,77 г (75%) нужного продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,05 (т, 3H), 1,75-1,90 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 3,05-3,15 (м, 4H), 4,30-4,40 (м, 2H), 6,80-6,85 (м, 1H), 6,90-7,10 (м, 5H), 9,20 (с, 1H), 11,85 (с, 1H).

#### Пример 36

##### Получение 3-бутирил-4-(2,4-диметилфениламино)-8-(2-метилсульфинилэтоксид)хинолина

3-Бутирил-4-(2,4-диметилфениламино)-8-(2-метилтиоэтоксид)хинолин (0,34 г, 0,83 мМ) растворяют в метиленхлориде (4

мл). Добавляют воду (2 мл) и гипохлорит натрия (5% в воде) (1,39 мл) и смесь перемешивают 2 часа.

Добавляют еще порцию гипохлорита натрия (0,5 мл) и перемешивание продолжают 2 часа. Органический слой высушивают над сульфатом натрия и выпаривают. Растирание с изопропиловым эфиром дает 0,32 г (91%) искомого соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ : 1,05 (т, 3H), 1,75-1,90 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 3,05-3,15 (м, 2H), 3,20-3,30 (м, 1H), 3,40-3,55 (м, 1H), 4,60-4,65 (м, 2H), 6,80-6,85 (м, 1H), 6,90-7,15 (м, 5H), 9,15 (с, 1H), 11,85 (с, 1H).

#### Пример 37

Получение 3-бутирил-4-(2-диметилфениламино)-8-(2-метилсульфонилэтокси)хинолина

Смесь 3-бутирил-4-(2,4-диметилфениламино)-8-(2-метилтиоэтокси)хинолина (0,33 г, 0,81 мМ) в метиленхлориде (5 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (5 мл) охлаждают до 4°C. По каплям добавляют раствор 70% м-СРВА (0,40 г, 1,66 мМ) в метиленхлориде (5 мл).

После перемешивания в течение 1 часа при 4°C органический слой промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия и затем высушивают над сульфатом натрия, и выпаривают. После растирания с изопропиловым эфиром получают кристаллический продукт. Хроматография ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 90:10) дает 0,17 г (48%) нужного соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ : 1,05 (т, 3H), 1,75-1,90 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 3,05-3,15 (м, 2H), 3,40 (с, 3H), 3,60-3,65 (м, 1H), 4,60-4,65 (м, 2H), 6,80-6,85 (м, 1H), 6,90-7,15 (м, 5H), 9,10 (с, 1H), 11,90 (с, 1H).

#### Пример 38

Получение 3-бутирил-4-(2,6-диметилфениламино)-8-(2-метилтиоэтокси)хинолина

Смесь 3-бутирил-4-хлор-8-(2-метилтиоэтокси)хинолина (0,8 г, 2,5 мМ) и 2,6-диметиланилина (0,45 г, 3,7 мМ) в толуоле (12 мл) нагревают до 90°C и перемешивают 3,0 часа. После охлаждения до комнатной температуры добавляют воду и метиленхлорид. Смесь нейтрализуют насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой высушивают над сульфатом натрия и выпаривают. Хроматография ( $\text{SiO}_2$ ; EtOAc) дает 0,7 г (68%) искомого соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ : 1,05 (т, 3H), 1,75-1,90 (м, 2H), 2,10 (с, 6H), 2,25 (с, 3H), 3,05-3,15 (м, 4H), 4,30-4,35 (м, 2H), 3,85-7,20 (м, 6H), 9,20 (с, 1H), 12,25 (с, 1H).

#### Пример 39

Получение 3-бутирил-4-(2,6-диметилфениламино)-8-(2-метилсульфинилэтокси)хинолина

3-бутирил-4-(2,6-диметилфениламино)-8-(2-метилтиоэтокси)хинолин (0,33 г, 0,81 мМ) растворяют в метиленхлориде (4 мл). Добавляют воду (2 мл) и гипохлорит натрия (5% в воде) (1,7 мл) и смесь перемешивают 3 часа.

Органический слой высушивают над сульфатом натрия и выпаривают. Растирание с изопропиловым эфиром дает 0,20 г (58%) искомого соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ : 1,05 (т, 3H), 1,80-1,90 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 3,10-3,15 (м, 2H), 3,20-3,30 (м, 1H), 3,40-3,55 (м, 1H), 4,55-4,65 (м, 2H), 6,85-6,95 (м, 2H), 7,05-7,25 (м, 4H), 9,20 (с, 1H), 12,25 (с, 1H).

#### Пример 40

Получение 3-бутирил-4-(2,6-диметилфениламино)-8-(2-метилсульфонилэтокси)хинолина

Смесь 3-бутирил-4-(2,6-диметилфениламино)-8-(2-метилтиоэтокси)хинолина (0,36 г, 0,88 мМ) в метиленхлориде (5 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (5 мл) охлаждают до 4°C. По каплям добавляют раствор 70% м-СРВА (0,42 г, 1,76 мМ) в метиленхлориде (5 мл).

После перемешивания в течение 1 часа при 4°C органический слой промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия и затем высушивают над сульфатом натрия и выпаривают. После растирания с изопропиловым эфиром получают кристаллический продукт. Хроматография ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 90:10) и окончательная кристаллизация из этилацетата дает 0,070 г (18%) нужного продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ : 1,05 (т, 3H), 1,80-1,95 (м, 2H), 2,10 (с, 6H), 3,05-3,15 (м, 2H), 3,40 (с, 3H), 3,60-3,65 (м, 2H), 4,55-4,60 (м, 2H), 6,85-6,95 (м, 2H), 7,00-7,25 (м, 4H), 9,10 (с, 1H), 12,30 (с, 1H).

## Пример 41

Получение 3-бутирил-4-(2-метил, 6-хлорфениламино)-8-(2-метилтиоэтокси)хинолина

Смесь 3-бутирил-4-хлор-8-(2-метилтиоэтокси)хинолина (0,8 г, 2,5 мМ) и 2-метил,6-хлоранилина (0,52 г, 3,7 мМ) в толуоле (12 мл) нагревают до 90°C и перемешивают 3,0 часа.

После охлаждения до комнатной температуры добавляют метиленхлорид и воду. Смесь нейтрализуют насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой высушивают над сульфатом натрия и выпаривают. Хроматография ( $\text{SiO}_2$ ; EtOAc) дает 0,77 г (72%) искомого соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ : 1,05 (т, 3H), 1,80-1,90 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 3,05-3,15 (м, 4H), 4,30-4,40 (м, 2H), 6,85-6,90 (1H), 6,90-7,05 (м, 2H), 7,15-7,35 (м, 3H), 9,20 (с, 1H), 12,15 (с, 1H).

## Пример 42

Получение 3-бутирил-4-(2-метил, 6-хлорфениламино)-8-(2-метилсульфинилэтокси)хинолина

3-Бутирил-4-(2-метил,6-хлорфениламино)-8-(2-метилтиоэтокси)хинолин (0,35 г, 0,82 мМ) растворяют в метиленхлориде (4 мл), добавляют воду (2 мл) и гипохлорит натрия (5%) в воде (1,7 мл) и смесь перемешивают 3 часа.

Органический слой высушивают над сульфатом натрия и выпаривают. Остаток кристаллизуют из этилацетата и получают 0,10 г (27%) искомого соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ : 1,05 (т, 3H), 1,80-1,90 (м, 2H), 2,15 (м, 3H), 2,85 (м, 3H), 3,10-3,15 (м, 2H), 3,20-3,30 (м, 1H), 3,40-3,55 (м, 1H), 4,55-4,70 (м, 2H), 6,85-7,00 (м, 2H), 7,05-7,10 (м, 1H), 7,15-7,35 (м, 3H), 9,20 (с, 1H), 12,20 (с, 1H).

## Пример 43

Получение 3-бутирил-4-(2-метил, 6-хлорфениламино)-8-(2-метилсульфонилэтокси)хинолина

Смесь 3-бутирил-4-(2-метил,6-хлорфениламино)-8-(2-метилтиоэтокси) хинолина (0,34 г, 0,79 мМ) в метиленхлориде (5 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (5 мл) охлаждают до 4°C. И добавляют по каплям раствор 70% м-CPBA (0,38 г, 1,58 мМ) в метиленхлориде (5 мл).

После перемешивания в течение 1 часа при 4°C органический слой промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия и после этого высушивают над сульфатом натрия, и выпаривают. Кристаллизация из этилацетата дает 0,11 г искомого соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ : 1,05 (т, 3H), 1,80-1,95 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 3,05-3,10 (м, 2H), 3,40 (с, 3H), 3,60-3,70 (м, 2H), 4,55-4,65 (м, 2H), 6,90-7,05 (м, 3H), 7,15-7,25 (м, 2H), 7,30-7,35 (м, 1H), 9,15 (с, 1H), 12,20 (с, 1H).

## Пример 44

Получение 3-пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(3-метилтиопропокси) хинолина

3-Пропаноил-4-хлор-8-(3-метилтиопропокси)хинолин (1,2 г, 3,71 мМ) и о-толуидин (0,795 г, 7,42 мМ) подвергают кипячению с обратным холодильником в ацетонитриле (18 мл) в течение 100 минут. Раствор выпаривают и остаток очищают колонной хроматографией (метиленхлорид:метанол 100:3). Получают 1,45 г (99%) искомого соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ : 1,3 (т, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,2-2,3 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,75 (т, 2H), 3,15 (кв, 2H), 4,28 (т, 2H), 6,83-6,92 (м, 1H), 6,95-7,18 (м, 5H), 7,25-7,33 (м, 1H), 9,25 (с, 1H), 11,75 (с, 1H).

## Примеры 45 и 46

Получение 3-пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(3-метилсульфинилпропокси)хинолина (пример 45) и 3-пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(3-метилсульфонилпропокси)хинолина (пример 46).

3-Пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(3-метилтиопропокси)хинолин (1,03 г, 2,611 мМ) растворяют в метиленхлориде

(30 мл). Добавляют 0,3 мМ раствор  $\text{NaHCO}_3$  (26 мл, 7,83 мМ). Смесь охлаждают до 4°C. По каплям добавляют в течение 45-ти минутного периода раствор 70,5% м-СРВА (0,895 г, 3,66 мМ) в метиленхлориде (27 мл).

После перемешивания в течение 30 минут при 4°C органический слой отделяют и промывают 0,3 мМ-ым раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривают. Колонная хроматография ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 100:3 и 100: 6) дает 0,48 г (45%) соединения по примеру 45 и 0,50 г (45%) соединения по примеру 46.

Пример 45:

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,3 (т, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,44-2,55 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,9-3,02 (м, 1H), 3,08-3,23 (м, 3H), 4,28-4,4 (м, 2H), 6,85-6,92 (м, 1H), 6,95-7,18 (м, 5H), 7,25-7,34 (м, 1H), 9,25 (с, 1H), 11,8 (с, 1H).

Пример 46:

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,28 (т, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,45-2,58 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 3,18 (кв, 2H), 3,4 (т, 2H), 4,35 (т, 2H), 6,85-6,92 (м, 1H), 6,95-7,15 (м, 5H), 7,22-7,33 (м, 1H), 9,23 (с, 1H), 11,83 (с, 1H).

Пример 47

Получение 3-бутирил-4-(2-хлорфениламино)-8-(3-метилтиопропокси)хинолина

Смесь 3-бутирил-4-хлор-8-(3-метилтиопропокси)хинолина (0,95 г, 2,8 мМ) и 2-хлоранилина (1,51 г, 11,8 мМ) в толуоле нагревают до 55°C и перемешивают всю ночь. Растворитель выпаривают и остаток разделяют между метиленхлоридом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривают. Остаток хроматографируют ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 95:5) с выходом 0,95 г (74%) нужного продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 0,95-1,05 (т, 3H), 1,75-1,85 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 2,20-2,30 (м, 2H), 2,70-2,80 (м, 2H), 3,0-3,10 (м, 2H), 4,20-4,30 (м, 2H), 6,80 (д, 1H), 6,95-7,10 (м, 5H), 7,40 (д, 1H), 9,20 (с, 1H), 11,6 (с, 1H).

Пример 48

Получение 3-бутирил-4-(2-хлорфениламино)-8-(3-метилсульфонилпропокси) хинолина

3-Бутирил-4-(2-хлорфениламино)-8-(3-метилтиопропокси)хинолина (0,31 г, 0,72 мМ) растворяют в метиленхлориде (10 мл), добавляют 5 мл воды и затем добавляют раствор 1,5 мл (1,09 мМ) 5%  $\text{NaOCl}$  в 10 мл метиленхлорида. Смесь перемешивают 4 часа при комнатной температуре. Органическую фазу отделяют и выпаривают. Хроматография с метиленхлоридом:метанолом 95:5 в качестве элюанта дает 0,104 г (32%) искомого соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,05 (т, 3H), 1,80-1,90 (м, 3H), 2,45-2,55 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,90-3,0 (м, 1H), 3,05-3,15 (м, 2H), 3,15-3,25 (м, 1H), 4,30-4,40 (м, 2H), 6,85 (д, 1H), 7,0-7,15 (м, 5H), 7,45 (д, 1H), 9,25 (с, 1H), 11,60 (с, 1H).

Пример 49

Получение 3-бутирил-4-(2-хлорфениламино)-8-(3-метилсульфонилпропокси) хинолина

Смесь 3-бутирил-4-(2-хлорфениламино)-8-(3-метилтиопропокси)хинолина (0,31 г, 0,72 мМ) в 5 мл метиленхлорида и  $\text{NaHCO}_3$  (0,27 г, 3,2 мМ) в 5 мл  $\text{H}_2\text{O}$  охлаждают до 4°C. По каплям добавляют раствор 70% м-СРВА (0,4 г, 1,63 мМ) в 10 мл метиленхлорида. После перемешивания 1 час при 4°C органический слой промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривают. Хроматография ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 15:5) дает 69 мг (21%) нужного продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,05 (т, 3H), 1,80-1,90 (м, 2H), 2,50-2,55 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 3,05-3,10 (м, 2H), 3,40-3,45 (м, 2H), 3,35-4,40 (м, 2H), 6,80-6,85 (м, 1H), 7,00-7,20 (м, 5H), 7,45-7,50 (м, 1H), 9,25 (с, 1H), 11,60 (с, 1H).

Пример 50

Получение 3-бутирил-4-(2-метилфениламино)-8-(3-метилтиопропокси) хинолина

Смесь 3-бутирил-4-хлор-8-(3-метилтиопропокси)хинолина (0,95 г, 2,97 мМ) и 2-метиланилина (1,27 г, 11,8 мМ) в толуоле нагревают до 55°C и перемешивают всю ночь. Растворитель выпаривают и остаток разделяют между метиленхлоридом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривают. Остаток



хроматографируют ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 95:5) с выходом 0,98 г (80,9%) нужного продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,05 (т, 3H), 1,75-1,80 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 2,25-2,30 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,75-2,80 (м, 2H), 3,05-3,10 (м, 2H), 4,25-4,30 (м, 2H), 7,85-7,90 (д, 1H), 6,95-7,15 (м, 5H), 7,25 (д, 1H), 9,20 (д, 1H), 11,75 (с, 1H).

#### Пример 51

Получение 3-бутирил-4-(2-метилфениламино)-8-(3-метилсульфинилпропокси) хинолина

3-Бутирил-4-(2-метилфениламино)-8-(3-метилтиопропокси)хинолин (0,33 г, 0,8 мМ) растворяют в метиленхлориде (15 мл), добавляют 5 мл воды и затем добавляют раствор 1,5 мл (1,09 мМ) 5% NaOCl в 10 мл метиленхлорида. Смесь перемешивают 4 часа при комнатной температуре. Органическую фазу отделяют и выпаривают. Хроматография с метиленхлоридом:метанолом 95:5 дает 0,18 г (53%) искомого соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,05 (т, 3H), 1,75-1,85 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,40-2,50 (м, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,90-3,15 (м, 4H), 4,25-4,40 (м, 2H), 6,85-6,90 (м, 1H), 6,95-7,15 (м, 5H), 7,25-7,30 (м, 1H), 9,20 (с, 1H), 11,90 (с, 1H).

#### Пример 52

Получение 3-бутирил-4-(2-метилфениламино)-8-(3-метилсульфонилпропокси) хинолина

Смесь 3-бутирил-4-(2-метилфениламино)-8-(3-метилтиопропокси)хинолина (0,33 г, 0,81 мМ) в 5 мл метиленхлорида и  $\text{NaI}$  (0,27 г, 3,2 мМ) в 5 мл  $\text{H}_2\text{O}$  охлаждают до 4°C. По каплям добавляют раствор 70% м-CPBA (0,4 г, 1,63 мМ) в 10 мл метиленхлорида.

После перемешивания в течение 1 часа при 4°C органический слой промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривают. Хроматография ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 95:5) дает 99 мг (28%) нужного продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,05 (т, 3H), 1,80-1,90 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,50-2,55 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 3,10-3,15 (м, 2H), 3,35-3,45 (м, 2H), 4,35-4,40 (м, 2H), 6,85-6,90 (м, 1H), 6,95-7,15 (м, 5H), 7,25-7,30 (м, 1H), 9,20 (с, 1H), 11,85 (с, 1H).

#### Пример 53

Получение 3-бутирил-4-(2-метоксифениламино)-8-(3-метилтиопропокси) хинолина

Смесь 3-бутирил-4-хлор-8-(3-метилтиопропокси)хинолина (0,95 г, 2,96 мМ) и 2-метоксианилина (1,46 г, 11,8 мМ) в толуоле нагревают до 55°C и перемешивают всю ночь. Растворитель выпаривают и остаток разделяют между метиленхлоридом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривают. Остаток хроматографируют ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 95:5) с выходом 0,90 г (71%) нужного продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,05 (т, 3H), 1,75-1,90 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 2,25-2,35 (м, 2H), 2,75-2,80 (м, 2H), 3,05-3,10 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 4,25-4,35 (м, 2H), 6,75-6,85 (м, 1H), 6,90-7,20 (м, 5H), 7,25-7,30 (м, 1H), 9,20 (с, 1H), 11,65 (с, 1H).

#### Пример 54

Получение 3-бутирил-4-(2-метоксифениламино)-8-(3-метилсульфинилпропокси)хинолина

3-Бутирил-4-(2-метоксифениламино)-8-(3-метилтиопропокси)хинолин (0,30 г, 0,70 мМ) растворяют в метиленхлориде (10 мл), добавляют 5 мл воды и затем добавляют раствор 1,5 мл (1,09 мМ) 5% NaOCl в 10 мл метиленхлорида. Смесь перемешивают 4 часа при комнатной температуре. Органическую фазу отделяют и выпаривают. Хроматография с метиленхлоридом:метанолом 95:5 в качестве элюанта дает 14 мг (4,6%) искомого соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,0 (т, 3H), 1,75-1,85 (м, 2H), 2,45-2,55 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,95 (м, 1H), 3,05-3,10 (м, 2H), 3,15 (м, 1H), 3,8 (с, 3H), 4,30 (м, 1H), 4,40 (м, 1H), 6,80-7,20 (м, 6H), 7,30 (м, 1H), 9,20 (с, 1H), 11,60 (с, 1H).

#### Пример 55

Получение 3-бутирил-4-(2-метоксифениламино)-8-(3-метилсульфонилпропокси)хинолина

Смесь 3-бутирил-4-(2-метоксифениламино)-8-(3-метилтиопропокси)хинолина (0,30 г, 0,71 мМ) в 5 мл метиленхлорида и  $\text{NaHCO}_3$  (0,27 г, 3,2 мМ) в 5 мл  $\text{H}_2\text{O}$  охлаждают до 4°C. По каплям добавляют раствор 70% м-CPBA (0,4 г, 1,63 мМ) в 10

мл метиленхлорида.

После перемешивания в течение 1 часа при 4°C органический слой промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривают. Хроматография ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CHCl}_3$ :MeOH 95:5) дает 41 мг (13%) нужного продукта.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,05 (т, 3H), 1,80-1,90 (м, 2H), 2,50-2,55 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 3,05-3,10 (м, 2H), 3,40-3,45 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 4,35-4,40 (м, 2H), 6,80-7,15 (м, 6H), 7,30-7,35 (м, 1H), 9,20 (с, 1H), 11,60 (с, 1H).

Пример 56

Разделение 3-бутирил-4-(2-метилфениламино)-8-(2-метилсульфинилпропокси)хинолина

Смесь 3-бутирил-4-(2-метилфениламино)-8-(2-метилсульфинилэтоксид) хинолина (9,3 г, 0,023 мМ) и D-(-)-винной кислоты (3,45 г, 0,023 мМ) в метаноле (180 мл) нагревают до кипения. Раствор выстаивают с охлаждением до комнатной температуры и перемешивают 60 часов. Остаток отфильтровывают и промывают общим количеством метанола в 20 мл с получением 6,1 г соли винной кислоты (фильтрат используют в примере 57).

Перекристаллизацию из метанола повторяют 3 раза с выходом 3,05 г, 1,30 г и, наконец, 1,05 г соли винной кислоты примера 57. Соль нейтрализуют насыщенным раствором бикарбоната натрия в метиленхлориде и воде. Органический слой высушивают над сульфатом натрия и растворитель выпаривают. Растирание с изопропиловым эфиром дает 0,7 г чистого энантиомера.

Пример 57

Разделение 3-бутирил-4-(2-метилфениламино)-8-(2-метилсульфинилэтоксид)хинолина

Фильтрат из первой кристаллизации в примере 56 выпаривают. Соль нейтрализуют насыщенным раствором бикарбоната натрия в метиленхлориде и воде. Органический слой высушивают над сульфатом натрия и растворитель выпаривают. Твердый остаток (4,6 г, 0,011 М) и L-(+)-винной кислоты (1,68 г, 0,011 М) растворяют в теплом метаноле (110 мл).

Раствор охлаждают до комнатной температуры и перемешивают 72 часа. Осадок отфильтровывают и промывают метанолом в общем количестве 11 мл с получением 1,5 г соли винной кислоты. Рекристаллизация из метанола дает 1,05 г соли винной кислоты примера 57. Соль нейтрализуют насыщенным раствором бикарбоната натрия в метиленхлориде и воде. Органический слой высушивают над сульфатом натрия и растворитель выпаривают. Растирание с изопропиловым эфиром дает 0,7 г чистого энантиомера.

Энантиомеры разделяют на 250 x 4,6 мм id Chiralpak AD колонне (Daciel, Japan) с использованием следующих параметров:

n-гексан:2-пропанол:ацетонитрил:диэтиламин (82:18:2:0,1);

температура: 35°C; скорость потока: 0,8 мл/мин.

Энантиомер по примеру 56: время удерживания 14,5 мин.

Энантиомер по примеру 57: время удерживания 18,4 мин.

## 2. Получение промежуточных соединений

Следующие примеры иллюстрируют промежуточные соединения, использованные для получения соединений по изобретению:

Пример I

Получение 2-(2-метилтиоэтоксид)нитробензола

2-Метилтиоэтилхлорид (18,0 г, 0,16 М, о-нитрофенол (20,8 г, 0,15 М) и карбонат калия (24,7 г, 0,18 М) подвергают флегмации в ацетонитриле 24 часа. Реакционную смесь фильтруют и растворитель выпаривают.

Остаток растворяют в метиленхлориде и промывают один раз водой, а потом дважды насыщенным раствором карбоната натрия. Органический слой высушивают над сульфатом натрия и растворитель выпаривают с получением 20,2 г (63%) искомого соединения в виде масляного остатка.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 2,21 (с, 3H), 2,90 (т, 2H), 4,27 (т, 2H), 7,04 (м, 2H), 7,50 (м, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,79 (м, 1H).

#### Пример II

##### Получение 2-(2-метилтиоэтоксид)анилина

Дигидрат хлористого олова (57,9 г, 0,26 М) в этиловом спирте (90 мл) добавляют к смеси 2-(2-метилтиоэтоксид)нитробензола (18,1 г, 0,085 М), концентрированной  $\text{CH}_3\text{I}$  (72,4 мл) и этилового спирта (36 мл). Реакционную смесь перемешивают 24 часа при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют гидроксид натрия (6М, 270 мл).

Экстракция метиленхлоридом (3 x 400 мл) после высушивания органического слоя над сульфатом натрия и выпаривания растворителя дает 14,8 г (95%) искомого соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 2,28 (с, 3H), 2,90 (т, 2H), 4,18 (т, 2H), 4,83 (ш, 2H), 6,66-6,83 (м, 4H).

#### Пример III

##### Получение этил 2-бутирил-3-(2-(2-метилтиоэтоксид)фениламино)акрилата

Смесь 2-(2-метилтиоэтоксид)анилина (1,6 г, 8,7 мМ), этилбутирил ацетата (1,38 г, 8,7 мМ) и триэтилортоформата (1,30 г, 8,8 мМ) нагревают до  $120^\circ\text{C}$  в течение 1 час и этиловый спирт отгоняют. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры. Растирание метиловым спиртом дает 1,08 г (35%) нужного соединения в виде твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 0,96 (т, 3H), 1,33 (т, 3H), 1,68 (м, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,92 (т, 2H), 3,00 (т, 2H), 4,25 (м, 4H), 6,9-7,3 (м, 4H), 8,5 (д, 1H), 12,81 (д, 1H).

#### Пример IV

##### Получение 3-бутирил-8-(2-метилтиоэтоксид)-4(1H)-хинолина

Этил 2-бутирил-4-(2-(2-метилтиоэтоксид)фениламино)акрилат (1,07 г, 3,04 мМ) добавляют к кипящему дифениловому эфиру. Смесь подвергают флегмации 50 минут. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры. Добавляют петролейный эфир (70 мл) и после перемешивания смеси еще в течение 90 минут осадок отфильтровывают с получением 0,8 г (85%) искомого соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,02 (т, 3H), 1,75 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 3,00 (т, 2H), 3,25 (т, 2H), 4,36 (т, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,35 (м, 1H), 8,06 (д, 1H), 8,58 (с, 1H), 9,40 (ш, 1H).

#### Пример V

##### Получение 3-бутирил-4-хлор-8-(2-метилтиоэтоксид)хинолона

3-Бутирил-8-(2-метилтиоэтоксид)-4(1H)-хинолон (0,8 г, 2,8 мМ) и оксихлорид фосфора (10 мл) перемешивают при комнатной температуре 1 час. Оксихлорид фосфора выпаривают. Остаток разделяется между водой и метиленхлоридом. pH доводят до 8 бикарбонатом натрия. Органический слой высушивают над сульфатом натрия и растворитель выпаривают с получением 0,57 г (68%) нужного соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 0,96 (т, 3H), 1,86 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 3,00 (т, 2H), 3,05 (т, 2H), 4,38 (т, 2H), 7,16 (д, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,87 (д, 1H), 8,84 (с, 1H).

#### Пример VI

##### Получение 3-пропанолил-4-хлор-8-(2-метилтиоэтоксид)хинолона

Искомое соединение получают по способу примера V.

Выход: 0,6 г (75%).

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,26 (т, 3H), 2,26 (с, 3H), 3,01-3,07 (м, 4H), 4,39 (т, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,85 (д, 1H), 8,84 (с, 1H).

#### Пример VII

Получение 3-пропаноил-4-хлор-8-(2-пропилтиозтокси)хинолона

3-Пропаноил-4-хлор-8-(2-пропилтиозтокси)хинолин синтезируют по примеру V.

Выход 2,5 г (88%).

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 0,97 (т, 3H), 1,23 (т, 3H), 1,62 (м, 2H), 2,61 (т, 2H), 3,00-3,09 (м, 4H), 4,36 (т, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,87 (д, 1H), 8,85 (с, 1H).

Пример VIII

Получение 3-пропаноил-4-хлор-8-(2-пропилтиопропокси)хинолона

3-Пропаноил-4-хлор-8-(3-пропилтиопропокси)хинолин синтезируют по примеру V.

Выход 5,5 г (87%).

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 0,90 (т, 3H), 1,20 (т, 3H), 1,54 (м, 2H), 2,22 (с, 2H), 3,44 (т, 2H), 2,72 (т, 2H), 3,00 (кв, 2H), 4,30 (т, 2H), 7,14 (д, 1H), 7,53 (т, 1H), 7,81 (д, 1H), 8,83 (с, 1H).

Пример IX

Получение 3-бутирил-4-хлор-8-(3-метилтиопропокси)хинолона

Искомое соединение синтезируют по способу примера V.

Выход 2,9 г (91%) (гидрохлорид).

$^1\text{H}$ -ЯМР, 500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,02 (т, 3H), 1,8 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,40 (м, 2H), 2,90 (т, 2H), 3,10 (т, 2H), 4,50 (т, 2H), 7,52 (д, 1H), 7,90-7,95 (м, 1H), 8,30-8,50 (м, 1H), 9,48 (с, 1H).

Пример X

Получение 3-пропаноил-4-хлор-8-(3-метилтиопропокси)хинолона

Искомое соединение синтезируют по способу примера V.

Выход 3,95 г (96%).

$^1\text{H}$ -ЯМР, 300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,28 (т, 3H), 2,1 (с, 3H), 2,3 (кв, 2H), 2,8 (т, 2H), 3,08 (кв, 2H), 4,36 (т, 2H), 7,23 (д, 1H), 7,6 (т, 1H), 8,9 (с, 1H).

### 3. Получение фармацевтических форм

Фармацевтические формы, содержащие соединение изобретения в качестве активного ингредиента, показаны в следующих примерах:

Форма А. Сироп.

Сироп, содержащий 1% (вес на объем) активного вещества, готовят из следующих ингредиентов:

Соединение по примеру 2 - 1,0 г

Сахар, порошок - 30,0 г

Сахарин - 0,6 г

Глицерол - 5,0 г

Этдушка - 0,05 г

Этанол 96% - 5,0 г

Дистиллированной воды q.s. до конечного объема - 100 мл

<http://www.fips.ru/cdfi/fips.dll?>

05.06.2007

Сахар и сахарин растворяют в 60 г теплой воды. После охлаждения в сахарном растворе и глицероле растворяют соль кислотного присоединения и добавляют раствор отдушек, растворенных в этаноле. Смесь разбавляют водой до конечного объема в 100 мл. Вышеуказанное активное вещество может быть заменено другими фармацевтически приемлемыми солями кислотного присоединения.

#### Форма В. Таблетки

Таблетку, содержащую 50 мг активного соединения, готовят из следующих ингредиентов:

I. Соединение по примеру 2 - 500 г

Лактоза - 700 г

Метилцеллюлоза - 6 г

Поливинилпирролидон с поперечными связями - 50 г

Стеарат магния - 15 г

Карбонат натрия - 6 г

Дистиллированной воды - q.s.

II.  Ксипропилметилцеллюлоза - 36 г

Полиэтиленгликоль - 9 г

Диоксид титана окрашенный - 4 г

Очищенная вода - 313 г

I. Соединение по примеру 2, порошок, смешивают с лактозой и гранулируют водным раствором метилцеллюлозы и карбоната натрия. Влажную смесь пропускают через сито и гранулят высушивают в печи. После высушивания гранулят смешивают с поливинилпирролидоном и стеаратом магния. Сухая смесь прессуется в таблетки (10,000 таблеток), при этом каждая таблетка содержит 50 мг активного вещества, в таблетировающей машине с использованием лунок диаметром в 7 мм.

II. Готовят раствор гидроксипропилметилцеллюлозы и полиэтиленгликоля в очищенной воде. После дисперсии диоксида титана раствор распыляют на таблетки I в устройстве Accela Cota Manisty, обеспечивающем покрытие. Окончательный вес таблетки - 130 мг.

#### Форма С. Раствор для внутривенного вливания

Парентеральный препарат для назначения внутривенно, содержащий 4 мг активного соединения на мл, готовится из следующих ингредиентов:

Соединение по примеру 2 - 4 г

Полиэтиленгликоль 400 для инъекции - 400 г

Динатрийфосфат - q.s.

Стерильной воды до конечного объема в - 1000 мл

Соединение по примеру 2 растворяют в полиэтиленгликоле 400 и добавляют 550 мл воды. РН раствора доводят до 7,4 добавлением водного раствора динатрийфосфата и добавляют воду до окончательного объема в 1000 мл. Раствор фильтруют через фильтр в 0,22 мкм и сразу же дозируют в стерильные ампулы по 10 мл. Ампулы запаиваются.

#### 4. Биологические тесты

A. Тормозящее действие на кислотную секрецию ин витро в изолированных желудочных железах кролика определяют, как описано Берглингом и др. (1976) Acta Physiol. Scand. 97, 401-414. Соединения по примерам 1-12 имеют величину  $С_{50}$  в пределах от 0,5 до 6,0 мкМ. Соединения по примерам 13-57 имеют величину  $IC_{50}$  от 0,75 до 14 мкМ.

3. Действие торможения на кислотную секрецию ин vivo у живых самок крыс определяют по следующему методу:

Используются самки крыс вида Sprague-Dawley. Им вживляют в желудок (полость) и верхнюю часть двенадцатиперстной кишки фистулы и катетер для сбора желудочных секретов и введения тестируемых веществ соответственно.

После хирургического вмешательства до тестирования был восстановительный период в течение 14 дней. До тестов на секрецию животным не дают пищи в течение 20 часов. Добавляют воду. Желудок несколько раз промывают через канюлю водопроводной водой (37°C) и подкожно вводят 6 мл Рингера-глюкозы.

Кислотную секрецию стимулируют вливанием на протяжении 3 часов (1,2 мл/час подкожно) пентагастрина и карбахола (20 и 110 нМ/кг час соответственно), в течение этого времени желудочные секреты собирают 30-минутными фракциями. Тестируемые вещества или носители вводят внутривенно или внутридуоденально на 60 минуте после начала стимуляции в объеме 1,2 мл/час. Образцы желудочного сока титруют до pH 7,0 NaOH, 0,1 М/л и выход кислоты рассчитывают как продукт количества титранта и концентрации.

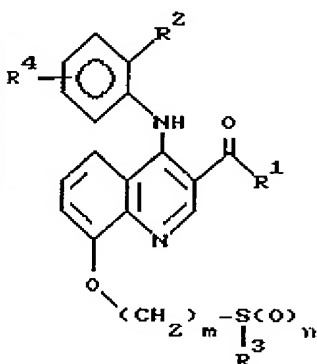
Дальнейшие расчеты основывают на групповой средней реакции от 4-5 крыс. Выход кислоты в течение периодов после назначения тестируемых соединений или носителей выражают как фракционные реакции с выходом кислоты в 30-ти минутный период до назначения за 1,0 час.

Процентное торможение рассчитывают из фракционных выходов, извлекаемых тестируемым соединением и носителем. Величины ED<sub>50</sub> (эффективной дозы) были получены от графической интерполяции на логарифмических кривых дозы-ответной реакции, или рассчитывают из экспериментов однократной дозы с аналогичной кривой для всех кривых зависимости дозы-ответной реакции.

Соединения 1-12 в таблице 1 имеют величину ED<sub>50</sub> в пределах 1,0-12 мкм/кг. Результаты основаны на секреции желудочной кислоты в течение второго часа после назначения лекарства/носителя.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Производные 4-амино-3-ацилхинолина общей формулы I



или их фармацевтически приемлемые соли, где R<sup>1</sup> - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>алкил;

R<sup>2</sup> - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>алкил, галоген, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>алкокси;

R<sup>3</sup> - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>алкил;

R<sup>4</sup> - H, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>алкил, галоген или OH;

m - целое число 2 или 3,

n - целое число 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, где R<sup>1</sup> - CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> - CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; CH(CH<sub>3</sub>), OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или галоген; R<sup>3</sup> - CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> или CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и R<sup>4</sup> - H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, галоген или OH.


3. Соединений по п. 2, или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> - CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> - CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub> или Cl; R<sup>3</sup> - CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; и R<sup>4</sup> - H, CH<sub>3</sub>, F, Cl или OH.

4. Соединение по п.3, которое представляет собой

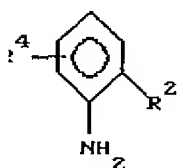
- 3-бутирил-4-(2-метилфениламино)-8-(2-метилтиоэтокси)хинолин,
- 3-бутирил-4-(2-метилфениламино)-8-(2-метилсульфинилэтокси)хинолин,
- 3-бутирил-4-(2-метилфениламино)-8-(2-метилсульфонилэтокси)хинолин,
- 3-бутирил-4-(2-изопропилфениламино)-8-(2-метилтиоэтокси)хинолин,
- 3-бутирил-4-(2-изопропилфениламино)-8-(2-метилсульфонилэтокси)хинолин,
- 3-бутирил-4-(2-изопропилфениламино)-8-(2-метилсульфинилэтокси)хинолин,
- 3-пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(2-метилтиоэтокси)хинолин,
- 3-пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(2-метилсульфинилэтокси)хинолин,
- 3-пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(2-метилсульфонилэтокси)хинолин,
- 3-пропаноил-4-(2-этилфениламино)-8-(2-метилтиоэтокси)хинолин,
- 3-пропаноил-4-(2-этилфениламино)-8-(2-метилсульфинилэтокси)хинолин,
- 3-пропаноил-4-(2-этилфениламино)-8-(2-метилсульфонилэтокси)хинолин,
- 3-бутирил-4-(4-фтор-2-метилфениламино)-8-(2-метилтиоэтокси)хинолин,
- 3-бутирил-4-(4-фтор-2-метилфениламино)-8-(2-метилсульфонилэтокси)хинолин,
- 3-бутирил-4-(4-фтор-2-метилфениламино)-8-(2-метилсульфинилэтокси)хинолин,
- 3-пропаноил-4-(2-изопропилфениламино)-8-(2-метилтиоэтокси)хинолин,
- 3-бутирил-4-(2-этилфениламино)-8-(2-метилтиоэтокси)хинолин,
- 3-бутирил-4-(2-этилфениламино)-8-(2-метилсульфонилэтокси)хинолин,
- 3-бутирил-4-(2-этилфениламино)-8-(2-метилсульфинилэтокси)хинолин,
- 3-пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(2-пропилтиоэтокси)хинолин,
- 3-пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(2-пропилсульфинилэтокси)хинолин,
- 3-пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(2-пропилсульфонилэтокси)хинолин,
- 3-пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(2-пропилтиопропокси)хинолин,
- 3-пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(2-пропилсульфинилпропокси)хинолин,
- 3-пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(2-пропилсульфонилпропокси)хинолин,
- 3-бутирил-4-(4-гидрокси-2-метилфениламино)-8-(2-метилтиоэтокси)хинолин,
- 3-бутирил-4-(4-гидрокси-2-метилфениламино)-8-(2-метилсульфонилэтокси)хинолин,
- 3-бутирил-4-(4-гидрокси-2-метилфениламино)-8-(2-метилсульфинилэтокси)хинолин,
- 3-бутирил-4-(2-хлорфениламино)-8-(2-метилтиоэтокси)хинолин,
- 3-бутирил-4-(2-хлорфениламино)-8-(2-метилсульфонилэтокси)хинолин,
- 3-бутирил-4-(2-хлорфениламино)-8-(2-метилсульфинилэтокси)хинолин,
- 3-бутирил-4-(2-метоксифениламино)-8-(2-метилтиоэтокси)хинолин,
- 3-бутирил-4-(2-метоксифениламино)-8-(2-метилсульфонилэтокси)хинолин,
- 3-бутирил-4-(2-метоксифениламино)-8-(2-метилсульфинилэтокси)хинолин,

3-бутирил-4-(2,4-диметилфениламино)-8-(2-метилтиоэтоксид)хинолин,  
 3-бутирил-4-(2,4-диметилфениламино)-8-(2-метилсульфонилэтоксид)хинолин,  
 3-бутирил-4-(2,4-диметилфениламино)-8-(2-метилсульфинилэтоксид)хинолин,  
 3-бутирил-4-(2,6-диметилфениламино)-8-(2-метилтиоэтоксид)хинолин,  
 3-бутирил-4-(2,6-диметилфениламино)-8-(2-метилсульфонилэтоксид)хинолин,  
 3-бутирил-4-(2,6-диметилфениламино)-8-(2-метилсульфинилэтоксид)хинолин,  
 3-бутирил-4-(2-метил,6-хлорфениламино)-8-(2-метилтиоэтоксид)хинолин,  
 3-бутирил-4-(2-метил,6-хлорфениламино)-8-(2-метилсульфонилэтоксид)хинолин,  
 3-бутирил-4-(2-метил,6-хлорфениламино)-8-(2-метилсульфинилэтоксид)хинолин,  
 3-пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(3-метилтиопропоксид)хинолин,  
 3-пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(3-метилсульфонилпропоксид)хинолин,  
 3-пропаноил-4-(2-метилфениламино)-8-(3-метилсульфинилпропоксид)хинолин,  
 3-бутирил-4-(2-хлорфениламино)-8-(3-метилтиопропоксид)хинолин,  
 3-бутирил-4-(2-хлорфениламино)-8-(3-метилсульфонилэтоксид)хинолин,  
 3-бутирил-4-(2-хлорфениламино)-8-(3-метилсульфинилпропоксид)хинолин,  
 3-бутирил-4-(2-метилфениламино)-8-(3-метилтиопропоксид)хинолин,  
 3-бутирил-4-(2-метилфениламино)-8-(3-метилсульфонилпропоксид)хинолин,  
 3-бутирил-4-(2-метилфениламино)-8-(3-метилсульфинилпропоксид)хинолин,  
 3-бутирил-4-(2-метоксифениламино)-8-(3-метилтиопропоксид)хинолин,  
 3-бутирил-4-(2-метоксифениламино)-8-(3-метилсульфонилпропоксид)хинолин,  
 3-бутирил-4-(2-метоксифениламино)-8-(3-метилсульфинилпропоксид)хинолин

или его фармацевтически приемлемые соли.

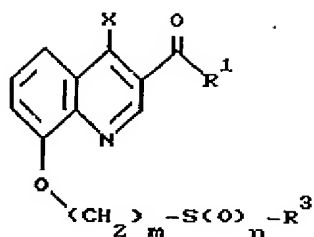
5.  Описание по п. 1, представляющее собой 3-бутирил-4-(2-метилфениламино)-8-(2-метилсульфинилэтоксид)хинолин или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Способ получения производных 4-амино-3-ацилхинолина общей формулы I по любому из пп. 1 - 5, отличающийся тем, что он включает взаимодействие соединения общей формулы II



в которой  $R^2$  и  $R^4$  имеют те же значения, что в п. 1 с соединением общей формулы III





в которой  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $m$  и  $n$  имеют те же значения, что в п. 1 и  $X$  - удаляемая группа, такая, как галогид, тозилокси или мезилокси, и, при необходимости, последующее окисление полученного соединения 1, в котором  $n = 0$ .

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что стадию окисления проводят с использованием окислительного агента в растворителе, таком как галогенированные углеводороды.

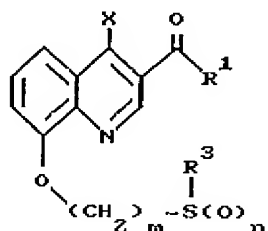
8. Соединение по любому из пп. 1 - 5, обладающее тормозящим действием на кислотную секрецию желудка.

9. Фармацевтический препарат, обладающий тормозящим действием на кислотную секрецию желудка, содержащий в качестве активного ингредиента производные хинолина и носитель, отличающийся тем, что в качестве производных хинолина используют производные хинолина по любому из пп. 1 - 5 в качестве 0,1 - 95%.

10. Способ получения фармацевтического препарата, обладающего тормозящим действием на кислотную секрецию желудка, отличающийся тем, что проводят смешение активного ингредиента, представляющем собой соединение формулы I по п. 1, с инертным фармацевтически приемлемыми добавками с последующим преобразованием в соответствующую препаративную форму.

11. Способ торможения секреции желудочной кислоты, включающий назначение млекопитающему, включая человека, соединения по любому из пп. 1 - 5 в количестве 0,1 - 95 вес.%.

12. Соединение общей формулы III



в которой  $R^1$  представляет  $C_1 - C_6$  алкил;  $R^3$  представляет  $C_1 - C_6$  алкил;  $m$  представляет 2 или 3;  $n$  представляет 0, 1 или 2;  $X$  - удаляемая группа, такая, как галогид, тозилокси или мезилокси.

Приоритет по пп. 1 - 12 от 11.06.93.

Приоритет по пп. 1 - 12 разновидности радикалов от 30.11.93.

---

ИЗВЕЩЕНИЯ К ПАТЕНТУ НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

---

Код изменения правового статуса	ММ4А - Досрочное прекращение действия патентов РФ из-за неуплаты в установленный срок пошлин за поддержание патента в силе
Дата публикации бюллетеня	2002.08.20
Номер бюллетеня	23/2002

---

## РИСУНКИ

Рисунок 1, Рисунок 2, Рисунок 3

